

(10)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 002 231  
A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 78101431.1

(61) Int. Cl.<sup>2</sup>: C 07 D 211/90

C 07 D 401 04, A 61 K 31/44

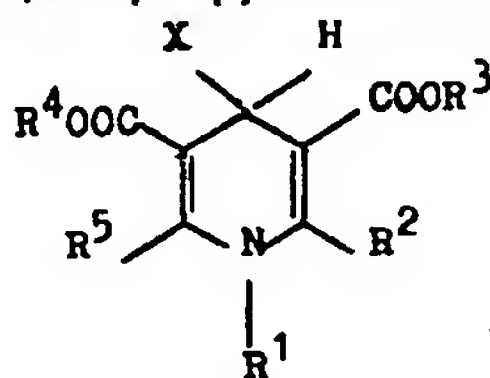
(22) Anmeldetag: 22.11.78

(30) Priorität: 03.12.77 DE 2753946

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
13.06.79 Patentblatt 79/12(64) Benannte Vertragsstaaten:  
BE CH DE FR GB NL SE(71) Anmelder: Bayer Aktiengesellschaft  
Zentralbereich Patente, Marken und Lizenzen Bayerwerk  
D-5090 Leverkusen 1(DE)(72) Erfinder: Bossert, Friedrich, Dr.  
Claudiusweg 7  
D-5600 Wuppertal 1(DE)(72) Erfinder: Heise, Arend, Dr.  
Moebeck 50  
D-5600 Wuppertal 1(DE)(72) Erfinder: Kazda, Stanislav, Dr.  
Pahlkestrasse 55 N  
D-5600 Wuppertal 1(DE)(72) Erfinder: Klauke, Erich, Dr.  
Eichendorffweg 8  
D-5068 Odenthal(DE)(72) Erfinder: Stoepel, Kurt, Dr.  
In den Birken 68  
D-5600 Wuppertal 1(DE)

(64) 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

(67) 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine der Formel



in welcher  
R<sup>1</sup> für einen gegebenenfalls substituierten Arylrest  
steht,  
R<sup>2</sup> und R<sup>5</sup> für gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder  
Alkoxyalkyl stehen,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden, jeweils für gegebenen-  
falls substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl  
stehen,

X für einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-  
oder Arylrest steht oder für gegebenenfalls  
substituiertes Aryl, Styryl, Cycloalkyl, Cyc-  
loalkenyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyridyl, Pyrimi-  
dyl, Furyl, Thienyl oder Pyrrol steht,

mehrere Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwen-  
dung als Arzneimittel, insbesondere als kreislaufbeeinflus-  
sende Mittel.

EP 0 002 231 A1

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT  
Zentralbereich  
Patente, Marken und Lizenzen

5090 Leverkusen, Bayern

Ib(Pha)

KS/KC

BEZEICHNUNG GEÄND.

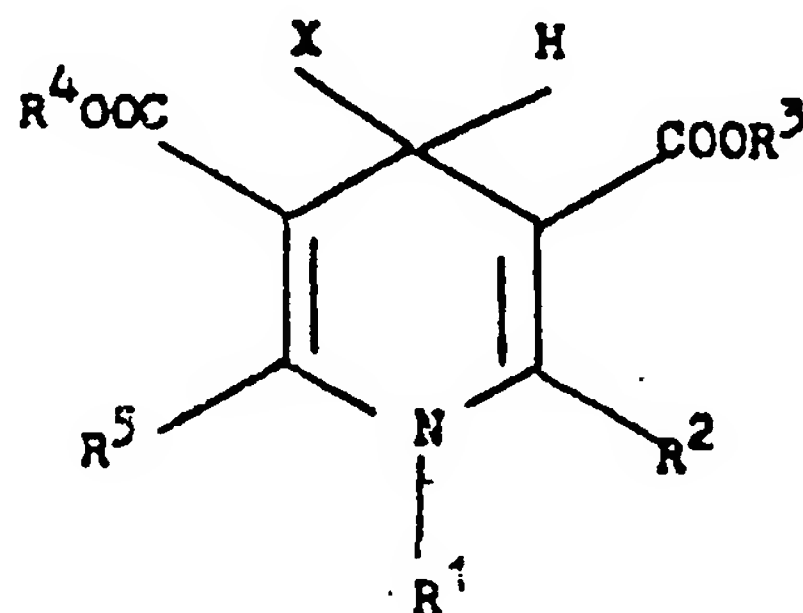
siehe Titelseite

1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine, mehrere Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als kreislaufbeeinflussende Mittel.

- 5 Es ist bereits bekannt geworden, daß 1,4-Dihydropyridine interessante pharmakologische Eigenschaften besitzen (F. Bossert und W. Vater, Naturwissenschaften, 58, 578 (1971)).

Die Erfindung betrifft neue 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine der allgemeinen Formel I



I

in welcher

$R^1$  für einen Arylrest steht, der gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Carboxy, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Alkyl, Alkoxy oder der Rest  $SO_2-R'$ , wobei  $n$  für 0, 1 oder 2 steht und  $R'$  gegebenenfalls substituiertes Alkyl bedeutet, substituiert ist, wobei die Alkyl- und Alkoxyreste gegebenenfalls substituiert sind und/oder in der Kette durch Sauerstoff, Stickstoff oder eine CO-Gruppierung unterbrochen sind.

$R^2$  und  $R^3$  für gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Alkoxyalkyl stehen.

$R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und jeweils für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkinyl stehen, wobei die Alkyl- und Alkenyl-Reste gegebenenfalls durch Sauerstoff oder Stickstoff in der Kette unterbrochen sind, und

$X$  für einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest steht oder für einen Arylrest steht, der gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Phenyl, Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Acyloxy, Acylamino, Monoalkylamino, Di-alkylamino und  $SO_2$ -Alkyl substituiert ist, wobei  $n$  1 oder 2 bedeutet  
oder  
für gegebenenfalls substituiertes Arylrest steht, der gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Phenyl, Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Acyloxy, Acylamino, Monoalkylamino, Di-alkylamino und  $SO_2$ -Alkyl substituiert ist, wobei  $n$  1 oder 2 bedeutet

- 3 -

alkyl, Cycloalkenyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyridyl,  
 Pyrimidyl, Furyl, Thienyl oder Pyrrol steht

sowie ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze.

Es wurde gefunden, daß man die 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine  
 5 der allgemeinen Formel I erhält, wenn man

a)  $\beta$ -Ketocarbonsäureester der Formel II



in welcher

$R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

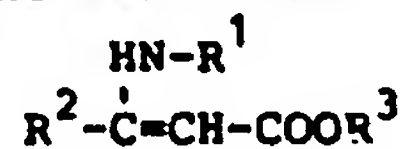
10 mit Aminen oder Formel III



in welcher

$R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat

oder deren Salzen gegebenenfalls nach Isolierung der hierbei  
 15 entstehenden Enamine der Formel IV

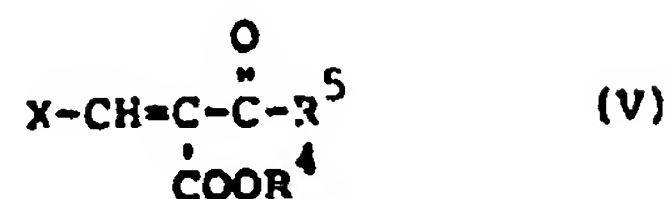


in welcher

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

- 4 -

mit Yliden-Derivaten der Formel V



in welcher

X, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

5 gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C umgesetzt,

oder

b)  $\beta$ -Ketocarbonsäureester der Formel VI



10 in welcher

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Aminen der Formel III



in welcher

15 R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat

oder deren Salzen gegebenenfalls nach Isolierung der hierbei entstehenden Enamine der Formel VII

- 5 -



in welcher

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

5 mit Yliden-Derivaten der Formel VIII



in welcher

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und X die oben angegebene Bedeutung besitzen,

10 gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C umgesetzt,

oder

c) 3-Ketocarbonsäureester der Formel VI



in welcher

$\text{R}^4$  und  $\text{R}^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzen, und Enamine der Formel IV

- 6 -



in welcher

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Aldehyden der Formel IX



in welcher

X die oben angegebene Bedeutung hat,

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C umgesetzt,

oder

d)  $\beta$ -Ketocarbonsäureester der Formel II



in welcher

$R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Enamine der Formel VII



in welcher

5  $R^1$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Aldehyden der Formel IX



in welcher

10 X die oben angegebene Bedeutung besitzt,  
gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen  
Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C  
umsetzt,

oder

15 e) falls  $R^2$  mit  $R^3$  und  $R^3$  mit  $R^4$  identisch sind, zwei  
Teile  $\beta$ -Ketocarbonsäureester der Formel VI

- 6 -



in welcher

$R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit einem Teil Amin der Formel III



in welcher

$R^1$  die oben angegebene Bedeutung besitzt,

oder dessen Salz mit einem Teil Aldehyd der Formel IX



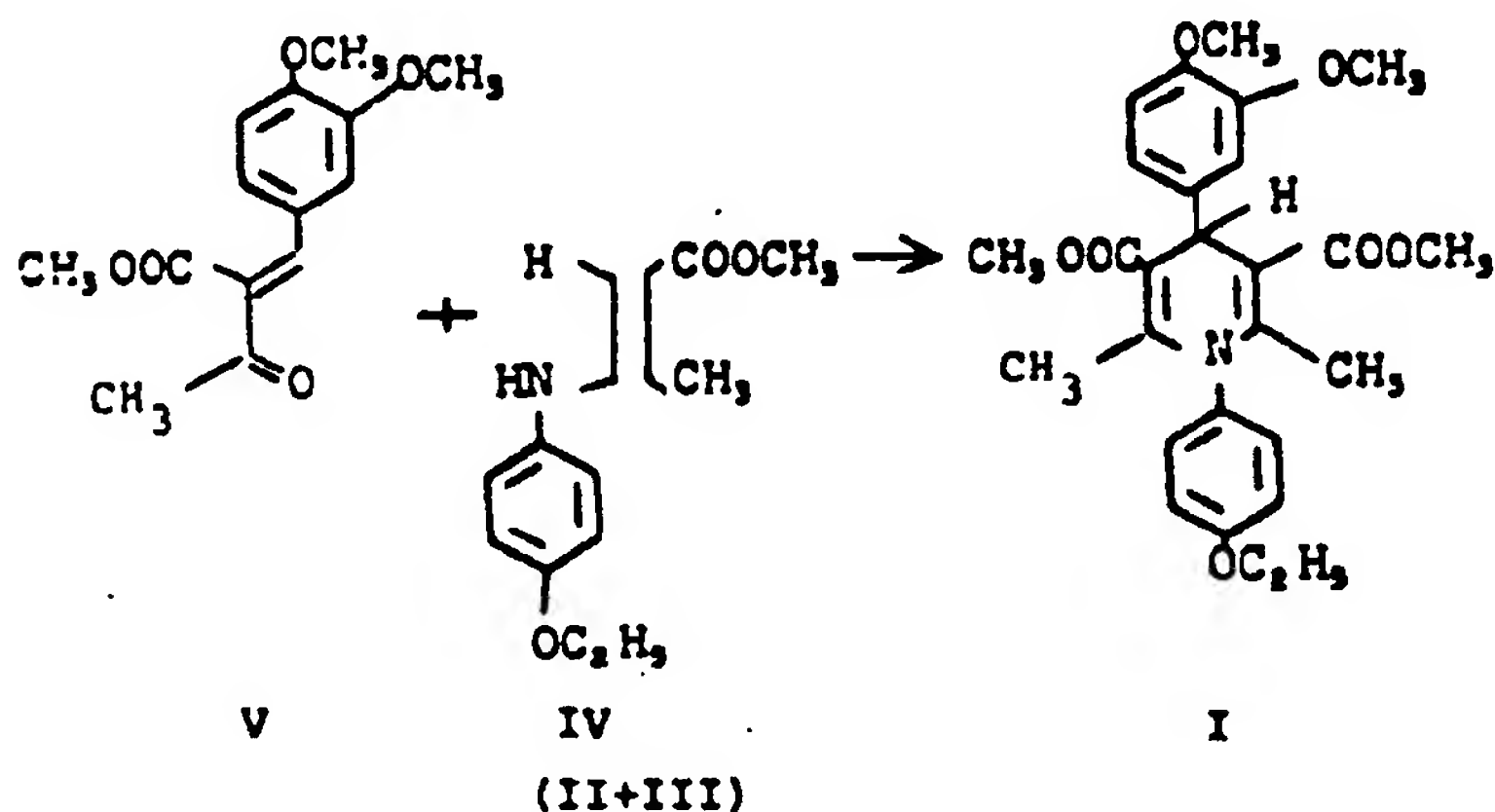
in welcher

X die oben angegebene Bedeutung besitzt,

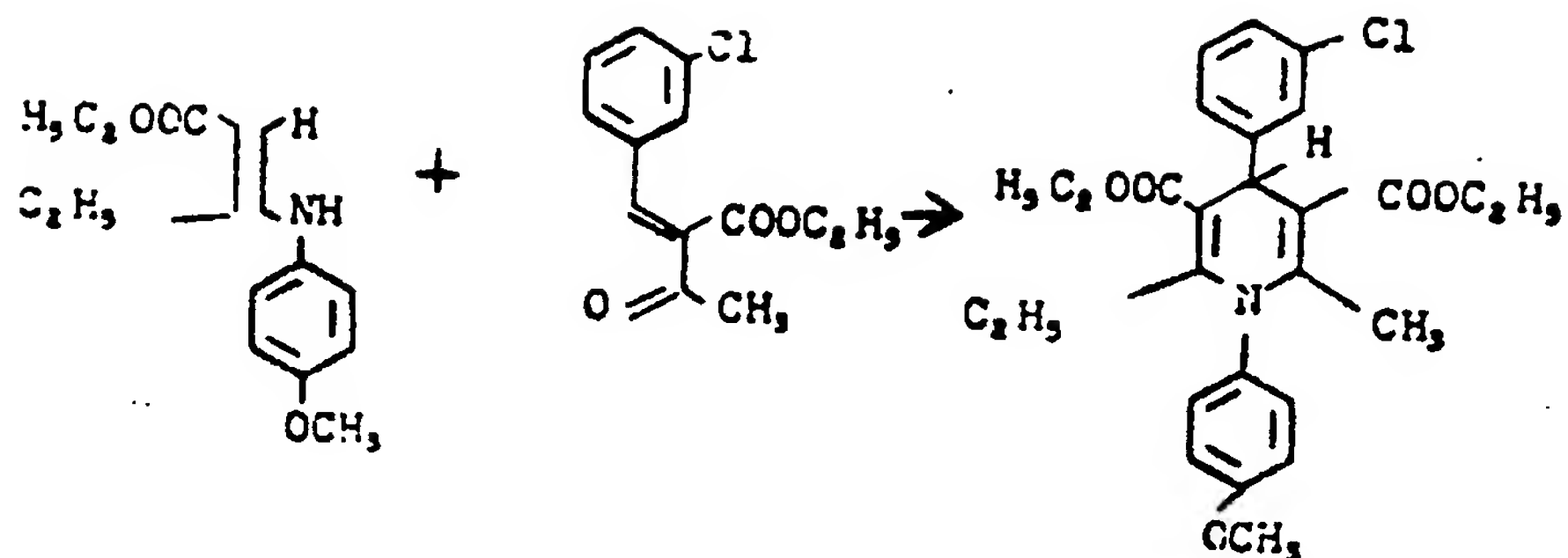
gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C umgesetzt.

Überraschenderweise besitzen die erfindungsgemäßen 1-N-Aryl-dihydropyridin-ester der Formel I eine sehr starke kreislaufbeeinflussende insbesondere Coronarwirkung. Außerdem besitzen sie reaktionsfähige Gruppen und eignen sich daher zur Darstellung weiterer, pharmakologisch interessanter Präparate. Die erfindungsgemäßen Stoffe stellen somit eine Bereicherung der Pharmazie dar.

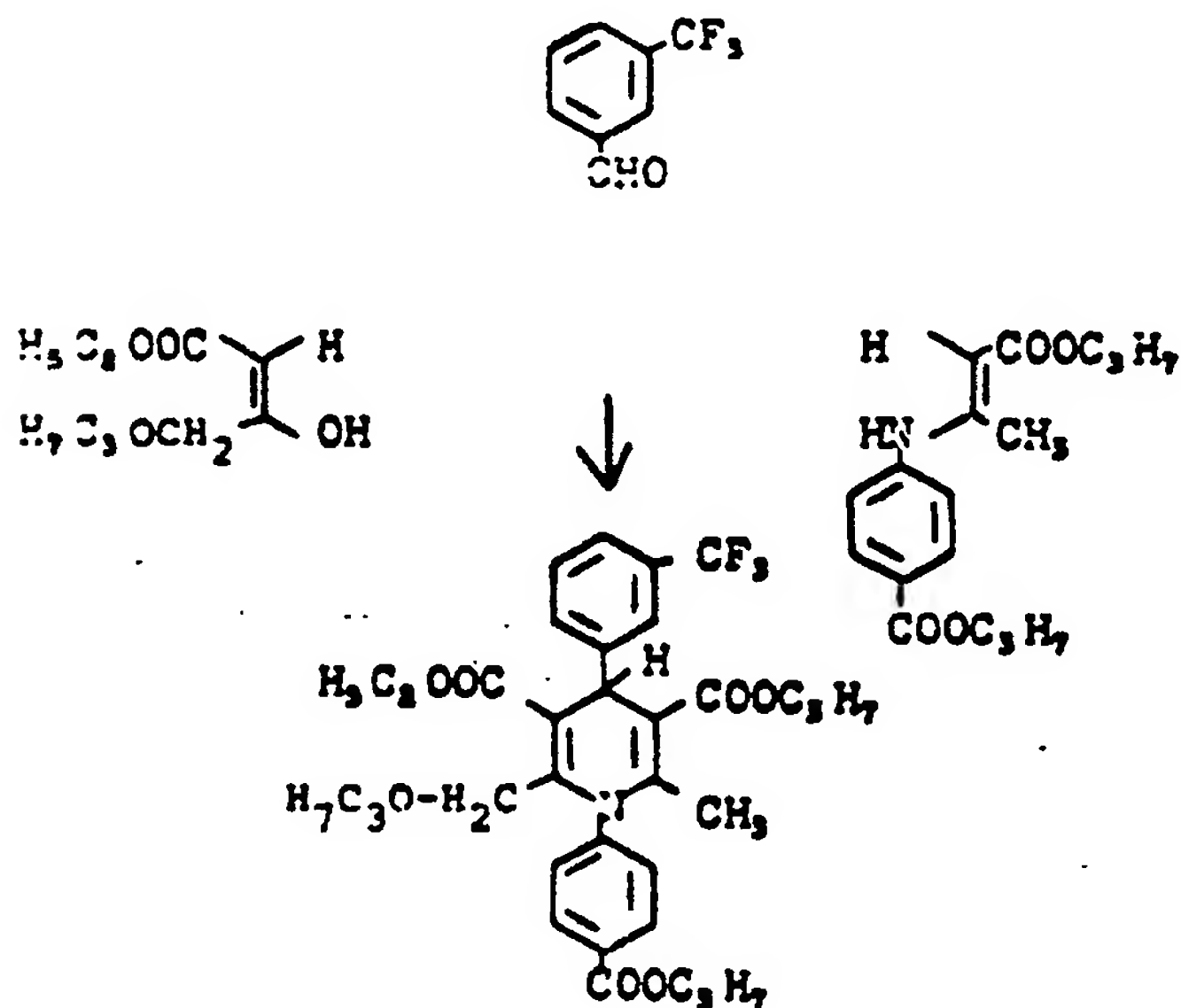
- 5 a) Verwendet man 3,4-Dimethoxybenzylidenacetessigsäuremethylester, Acetessigsäuremethylester (II) und p-Methoxyanilin (III) (bzw.  $\beta$ -(4-Methoxyphenylamino)-crotonsäuremethylester (IV)) als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf für Variante a) durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:



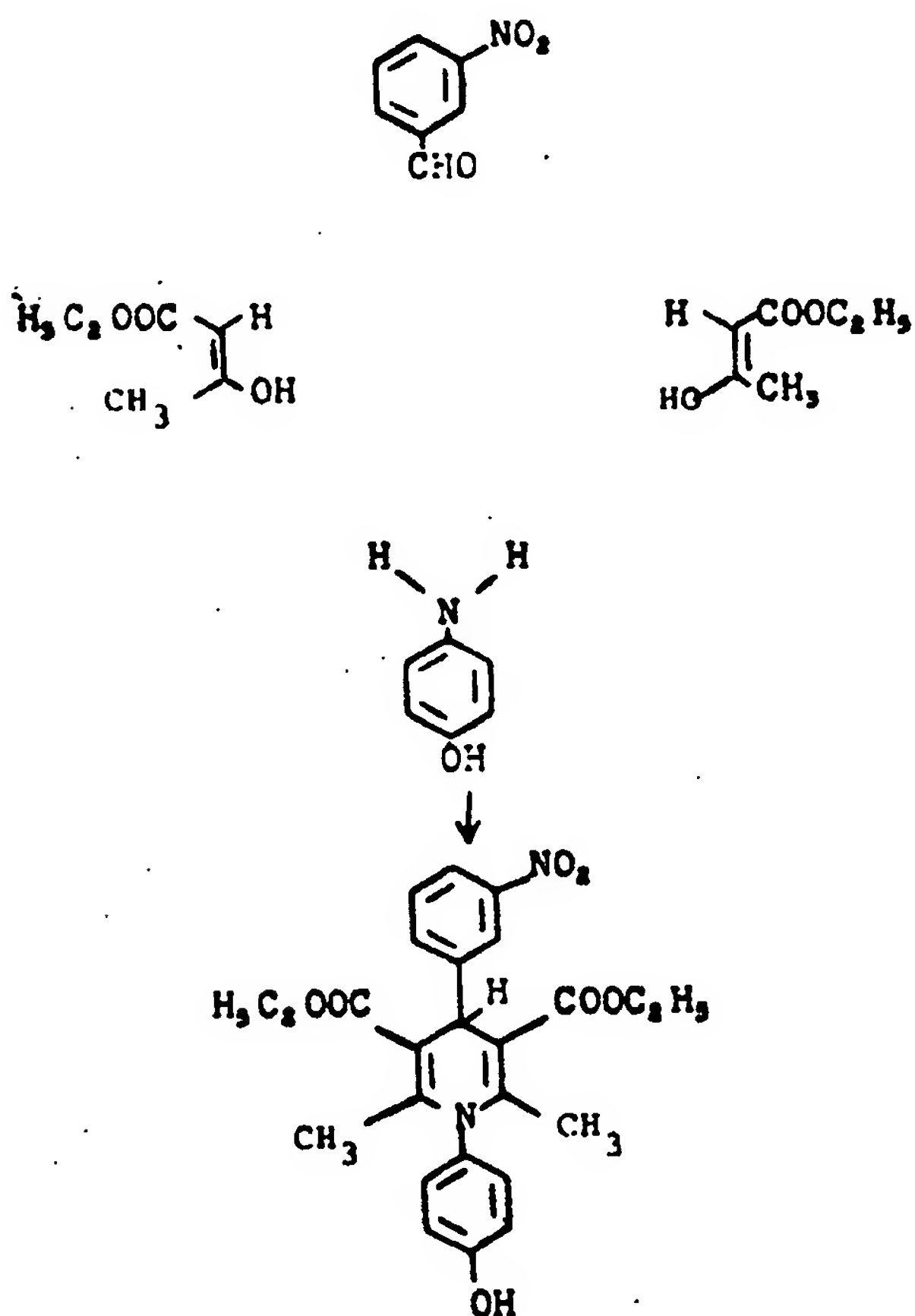
- 10 b) Verwendet man 3-Chlorbenzylidenacetessigsäuremethylester, Ptopionylessigsäuremethylester und p-Anisidin (bzw.  $\beta$ -(4-Methoxyphenylamino)- $\beta$ -methylacrylsäuremethylester (VII)) als Ausgangskomponenten, so kann der Reaktionsablauf für Variante b) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



- 5 c) Verwendet man 3-Trifluormethylbenzaldehyd, 8-(4-Carboxypropoxyphenylamino)-crotonsäurepropylester und  $\gamma$ -Proxycetessigsäureethylester als Ausgangskomponenten, so kann der Reaktionsablauf für Variante c) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



d) Verwendet man 3-Nitro-benzaldehyd, 2 Teile Acet -  
essigsäureäthylester und p-Aminophenol, so kann  
der Reaktionsablauf für Variante d) durch das  
folgende Formelschema wiedergegeben werden :



In der allgemeinen Formel I und in den Formeln II bis IX haben die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und X vorzugsweise die folgende Bedeutung:

- 5  $R^1$  steht vorzugsweise für einen Phenylrest der durch 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Carboxy, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Alkylmercapto, Alkylaminoalkyl und Dialkylaminoalkyl substituiert ist, wobei die vorgenannten Alkyl- und Alkoxy-Gruppen vorzugsweise je 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und gegebenenfalls noch durch ein Sauerstoffatom in der Kette oder in der Anknüpfungsstelle zum Phenylring unterbrochen sind,
- 15  $R^2$  und  $R^5$  die gleich oder verschieden sein können, stehen vorzugsweise für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkylkette gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist,
- 20  $R^3$  und  $R^4$  die gleich oder verschieden sein können, stehen vorzugsweise für Alkyl, Alkenyl oder Alkinyl mit bis zu 6, insbesondere mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkyl- und Alkenylketten gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom in der Kette unterbrochen sind und
- 25 X steht vorzugsweise für einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, für einen Phenylrest, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten aus der Gruppe Nitro, Halo-

gen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkylmercapto, Alkenyl und Alkinyl substituiert ist, wobei die genannten Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl- und Alkinyl-Reste jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatome enthalten oder vorzugsweise für einen gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Alkoxy oder Alkyl mit je 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituierten Pyridylrest, Thienylrest, Naphthylrest oder Chinolylrest.

Falls nicht ausdrücklich anders angegeben bedeutet der Ausdruck Alkyl in der vorliegenden Anmeldung geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, insbesondere mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, n-Hexyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, n-Heptyl, n-Octyl, iso-Octyl, Cyclopropyl und Cyclobutyl.

Der Ausdruck Alkenyl steht vorzugsweise für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkenyl mit 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4, Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt Propenyl-(2), Butenyl-(3), Pentenyl-(2) und Cyclohexenyl.

Der Ausdruck Alkinyl steht vorzugsweise für geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt Propinyl-(2) und Butinyl-(3).

Die vorgenannten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylreste sind gegebenenfalls durch Sauerstoffatome oder Stickstoffatome in der Kette unterbrochen, insbesondere durch ein Sauerstoffatom.

5 Halogen steht vorzugsweise für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, insbesondere für Fluor oder Chlor.

Der Arylrest des Substituenten X kann vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Als Substituenten seien aufgeführt: Phenyl, Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Äthoxy, n- und i-Propyl- und n-, i- und t-Butyloxy; Trifluormethyl; Trifluormethoxy; Hydroxy;

15 Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Chlor und Brom; Cyano; Nitro; Azido; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methyläthylamino, n- und i-Propylamino und Methyl-n-butylamino; Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboäthoxy; Acylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Acetylamino und Propionylamino; Acyloxy mit vorzugsweise 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen wie Acetyloxy und Propionyloxy; S(O)<sub>m</sub>-Alkyl, worin m eine Zahl von 0 bis 2, insbesondere 0 oder 2 bedeutet und Alkyl vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wie Methylthio, Äthylthio, Methylsulfoxyl, Äthylsulfoxyl, Methylsulfonyl und Äthylsulfonyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise mono-, bi- und tri-  
cyclisches Cycloalkyl mit vorzugsweise 3 bis 10, insbe-  
sondere 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien  
genannt : Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,  
5 Cycloheptyl, Bicyclo-/2,2,1/-heptyl, Bicyclo-/2,2,2/-octyl  
und Adamantyl.

Cycloalkenyl bedeutet vorzugsweise mono-, bi- und tricycli-  
sches Cycloalkenyl mit vorzugsweise 5 bis 10, insbesondere  
5, 6 oder 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Cyclopente-  
10 nyl, Cyclohexenyl und Cycloheptenyl genannt.

Alkyl und Alkoxy als Substituenten im Naphthyl-, Chinolyl-,  
Isochinolyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Diphenyl-, Furyl- oder  
Pyrrolylrest X bedeuten geradkettiges oder verzweigtes Alkyl  
und Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4  
15 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Äthyl, n- und  
i-Propyl, n-, i- und t-Butyl sowie Methoxy, Äthoxy, n- und  
i-Propoxy und n-, i- und t-Butoxy genannt.

Salze der Verbindungen der Formel I sind alle nichttoxischen,  
physiologisch verträglichen Säureadditionssalze. Als anorga-  
20 nische und organische Säuren, die mit den Verbindungen der  
Formel I solche Salze bilden, seien beispielhaft genannt :  
Halogenwasserstoffsäuren, z.B. Chlor- und Bromwasserstoff-  
säure, insbesondere Chlorwasserstoffsäure, Phosphorsäuren,  
Schwefelsäuren, Salpetersäure, mono- und bifunktionelle  
25 Carbonsäuren und Hydroxycarbonsäuren, z.B. Essigsäure, Malein-  
säure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure,  
Salicylsäure, Sorbinsäure, Milchsäure und 1,5-Naphthalin-  
carbonsäure.

Die Salze werden nach allgemein üblichen Methoden, z.B. durch  
30 Auflösen der Base in Äther und Versetzen der Lösung mit der  
betreffenden Säure hergestellt.

Die erfindungsgemäß verwendbaren  $\beta$ -Ketocarbonsäureester der Formel II und VI sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden (vgl. B. Johnson und H. Chesnoff, J.A.C.S. 36, 1744 (1914) ).

5 Als Beispiele seien genannt:

$\beta$ -Ketocarbonsäureester

Formyllessigsäureäthylester, Acetessigsäuremethylester,  
 Acetessigsäureäthylester, Acetessigsäurepropylester,  
 Acetessigsäureisopropylester, Acetessigsäurebutylester,  
 10 Acetessigsäure-t-butylester, Acetessigsäure-( $\alpha$ - oder  $\beta$ -)-  
 methoxyäthylester, Acetessigsäure-( $\alpha$ - oder  $\beta$ -)-äthoxy-  
 äthylester, Acetessigsäure-( $\alpha$ - oder  $\beta$ -)-propoxyäthylester,  
 Acetessigsäure-( $\alpha$ - oder  $\beta$ -)-hydroxyäthylester, Acetessig-  
 säureallylester, Acetessigsäurepropargylester, Acetessig-  
 15 säurecyclohexylester, Propionyllessigsäuremethylester,  
 Propionyllessigsäureäthylester, Propionyllessigsäureiso-  
 propylester, Butyrylessigsäureäthylester, Acetessigsäure-  
 allylester, Acetessigsäurepropargylester, Acetessigsäure-  
 ( $\alpha$ - oder  $\gamma$ -hydroxyallyl)ester,  $\gamma$ -Methoxyacetessigsäure-  
 20 methylester,  $\gamma$ -Methoxyacetessigsäureäthylester,  $\gamma$ -Methoxy-  
 acetessigsäurepropylester,  $\gamma$ -Methoxyacetessigsäure-  
 butylester,  $\gamma$ -Äthoxyacetessigsäureäthylester,  $\gamma$ -Propoxy-  
 acetessigsäureisopropylester,  $\gamma$ -Isopropoxyacetessigsäure-  
 methylester,  $\gamma$ -Isobutoxyacetessigsäurepropylester,  
 25  $\gamma$ -Methoxypropionyllessigsäureäthylester,  $\gamma$ -Propoxypropionyl-  
 essigsäurepropylester.

Die erfindungsgemäß verwandten Aniline (III) sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden (z.B.: Conrad, Limpach, B 20, 944 (1887)).

Als Beispiele seien genannt:

- 5 2,3- oder 4-Methoxyanilin, 2,3- oder 4-Aethoxyanilin,  
2,3- oder 4-Propoxyanilin, 2,3- oder 4-Isopropoxyanilin,  
2,3- oder 4-Butoxyanilin, 2,3- oder 4-Methylanilin,  
2,3- oder 4-Aethylanilin, 2,3- oder 4-Propylanilin,  
2,3- oder 4-Isopropylanilin, 2,3- oder 4-( $\beta$ -Methylamino-  
10 äthoxy)-anilin, 2,3- oder 4-(Dimethylaminoäthoxy)-anilin,  
2,4- oder 4-( $\beta$ -Diäthylaminoäthoxy)-anilin, 2,3- oder 4-  
( $\beta$ -Dipropylaminobutoxy)-anilin, 2,3- oder 4-( $\beta$ -Dipropyl-  
aminopropoxy)-anilin, 2,3- oder 4-( $\beta$ -Hydroxy-tert. Butyl-  
aminopropoxy)-anilin, 2-Chlor-4-methoxyanilin, 3-Brom-4-  
15 Aethylmercaptoanilin, 3-Jod-4-propoxyanilin, 3-Isopropoxy-  
4-fluoranilin, 2,3- oder 4-Hydroxyanilin, 2-Hydroxy-4-  
chloranilin, 2,4-Dimethoxyanilin, 2,5-Diäthoxyanilin,  
2,3- oder 4-Carboxyanilin, 2,3- oder 4 Carbmethoxyanilin,  
2,3- oder 4-Carbäthoxyanilin, 2,3- oder 4-Carbpropoxyanilin,  
20 2-Methoxy-4-carboxyanilin, 2-Aethoxy-4-carbäthoxyanilin,  
2-Hydroxy-4-carboxyanilin, 3-Hydroxy-4-carboxyanilin,  
4-Hydroxy-3-carboxyanilin, 5-Hydroxy-4-carboxyanilin,  
5-Propoxy-3-carboxyanilin, 2,4-Dioxyanilin, 2,5-Dioxyanilin,  
2,3-Dioxyanilin, 2,4-Dioxy-5-carboxyanilin, 2,4-Dioxy-3-  
25 carbutoxyanilin, 2,5-Dimethoxy-4-carbmethoxyanilin.

Die erfindungsgemäß verwandten  $\beta$ -Anilino-crotonsäureester der Formeln IV und VII sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden (z.B. Conrad, Limpach B 20, 944 (1887)).

- 5  $\beta$ -Anilino-crotonsäureäthylester,  $\beta$ -(4-methoxyanilino)-crotonsäuremethylester,  $\beta$ -(3-Methoxyanilino)-crotonsäureisopropylester,  $\beta$ -(2-Methoxyanilino)-crotonsäureäthylester,  $\beta$ -(3-Isopropoxyanilino)-crotonsäureisopropylester,  $\beta$ -(3-Hydroxyanilino)-crotonsäurebutylester,  $\beta$ -(2-Methylanilino)-crotonsäurepropylester,  $\beta$ -(4-Caräthoxyanilino)-crotonsäureäthylester,  $\beta$ -(2-Methylmercaptoanilino)-crotonsäuremethylester,  $\beta$ -(3-Chlor-4-methoxyanilino)-crotonsäure-( $\beta$ -äthoxy-äthyl)-ester,  $\beta$ -(2-Methoxy-5-bromanilino)-crotonsäurepropylester,  $\beta$ -(2-Toluidino)-crotonsäuremethylester,  $\beta$ -(3-Toluidino)-crotonsäureäthylester,  $\beta$ -(4-Toluidino)-crotonsäureallylester,  $\beta$ -(4-Methoxyanilino)-crotonsäurepropylester,  $\beta$ -(2-Aethoxyanilino)-crotonsäureisopropylester,  $\beta$ -(3-Propoxyanilino)-crotonsäurebutylester,  $\beta$ -(2-Chlor-4-methoxyanilino)-crotonsäurepropylester,  $\beta$ -Methyl- $\beta$ -(3-methoxy-4-fluoranilino)-crotonsäure-( $\beta$ -äthoxyäthyl)ester,
- 20  $\beta$ -(4-Hydroxyanilino)-crotonsäureisobutylester,  $\beta$ -Äthyl- $\beta$ -(2,4-dimethoxyanilino)-crotonsäureäthylester,  $\beta$ -(2-Butoxy-5-bromanilino)-crotonsäure-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-ester,  $\beta$ -(2-Methylmercaptoanilino)-crotonsäurepropargylester,
- 25  $\beta$ -Äthyl- $\beta$ -(4-äthylmercaptoanilino)-crotonsäure-tert.-butylester.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Yliden- $\beta$ -ketocarbonsäure-ester der Formel VIII sind teilweise bekannt oder können nach allgemein bekannten Methoden hergestellt werden (Org. Reactions XI, 204 ff, (1967) ).

5 Als Beispiele seien genannt:

Yliden- $\beta$ -ketocarbonsäureester:

- Benzyldenacetessigsäuremethylester,  
 2'-Nitrobenzylden-acetessigsäuremethylester,  
 3'-Nitrobenzyldenacetessigsäurepropargylester,  
 10 3'-Nitrobenzyldenacetessigsäureallylester,  
 3'-Nitrobenzyldenacetessigsäure- $\beta$ -äthoxyäthylester,  
 4'-Nitrobenzyldenacetessigsäureisopropylester,  
 3'-Nitro-6'-chlorbenzyldenacetessigsäuremethylester,  
 2'-Cyanbenzyldenpropionylessigsäureäthylester,  
 15 3'-Cyanbenzyldenacetessigsäuremethylester,  
 3'-Nitro-4'-chlorbenzyldenacetessigsäure-tert.-butylester,  
 2'-Nitro-4'-methoxybenzyldenacetessigsäuremethylester,  
 2'-Cyan-4'-methylbenzyldenacetessigsäureäthylester,  
 2'-Azidobenzyldenacetessigsäureäthylester,  
 20 2'-Methylmercaptobenzyldenacetessigsäureisopropylester,  
 2'-Sulfinylmethylbenzyldenacetessigsäureäthylester,  
 2-Sulfonylmethylacetessigsäureäthylester,  
 (2'-Äthoxy-1'-naphthyliden)-Acetessigsäuremethylester,  
 $\alpha$ -Pyridylmethylidenacetessigsäuremethylester,  
 25  $\alpha$ -Pyridylmethylidenacetessigsäureallylester,  
 $\alpha$ -Pyridylmethylidenacetessigsäurecyclohexylester,  
 (6-Methyl- $\alpha$ -pyridyl)-methylidenacetessigsäureäthylester,  
 4',6'-Dimethoxy-(5'-pyrimidyl)-methylidenacetessigsäureäthylester  
 (2'-Thenyl)-methylidenacetessigsäureäthylester,  
 30 (2'-Furyl)-methylidenacetessigsäureallylester,

- 70 -

- (2'-Pyrryl)-methylidenacetessigsäuremethylester,  
 $\alpha$ -Pyridylmethylidenpropionylessigsäuremethylester,  
 2'-, 3'- oder 4'-Methoxybenzylidenacetessigsäureäthylester,  
 2'-Isopropoxybenzylidenacetessigsäureäthylester,  
 3'-Butoxybenzylidenacetessigsäuremethylester,  
 3',4',5'-Trimethoxybenzylidenacetessigsäureallylester,  
 2'-Methylbenzylidenacetessigsäure- $\beta$ -propoxyäthylester,  
 3',4'-Dimethoxy-5'-brombenzylidenacetessigsäureäthylester,  
 2'-, 3'- oder 4'-Chlor/Brom/Fluor/-Jodbenzylidenacetessig-  
 säureäthylester,  
 2'-Chlorbenzylidenpropionylessigsäureäthylester,  
 2'-, 3'- oder 4'-Trifluormethylbenzylidenacetessigsäure-  
 propylester,  
 2'-Carbäthoxybenzylidenacetessigsäureäthylester,  
 4'-Carboxyisopropylbenzylidenacetessigsäureisopropylester,  
 4'-Sulfonylmethylbenzylidenacetessigsäureäthylester,  
 (1'-Naphthyliden)acetessigsäureäthylester,  
 (2'-Naphthyliden)acetessigsäureäthylester,  
 (2-Methoxy-1'-naphthyliden)acetessigsäureäthylester,  
 (5'-Brom-1'-naphthyliden)acetessigsäuremethylester,  
 (2'-Chinolyl)-methylidenacetessigsäureäthylester,  
 (4'-Chinolyl)-methylidenacetessigsäureäthylester,  
 (8'-Chinolyl)methylidenacetessigsäureäthylester,  
 (1'-Isochinolyl)methylidenacetessigsäuremethylester,  
 $\alpha$ -Pyridylmethylidenacetessigsäuremethylester,  
 $\alpha$ -Pyridylmethylidenacetessigsäureallylester,  
 $\alpha$ -Pyridylmethylidenacetessigsäurepropargylester,  
 $\alpha$ -Pyridylmethylidenacetessigsäurecyclohexylester,  
 5-Pyridylmethylidenacetessigsäure- $\beta$ -(Methoxyäthyl)ester,  
 8-Pyridylmethylidenacetessigsäureäthylester,  
 $\gamma$ -Pyridylmethylidenacetessigsäuremethylester

- (2'-Pyrryl)-acetessigsäuremethylester,  
 (3'-Nitro-benzyliden)-propionylessigsäureäthylester,  
 α-Pyridylmethylidenpropionylessigsäuremethylester,  
 Benzyliden-γ-methoxyacetessigsäureäthylester,  
 5 2'-Nitrobenzyliden-γ-methoxyacetessigsäureäthylester,  
 3'-4'-Dimethoxybenzyliden-γ-propoxyacetessigsäurepropylester,  
 2'-Trifluormethylbenzyliden-γ-methoxyacetessigsäureäthylester,  
 2-Chlorbenzyliden-γ-äthoxyacetessigsäurepropylester.

- Die erfindungsgemäß verwendbaren Aldehyde der Formel IX sind  
 10 bereits bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (E. Mosettig, Org. Reactions, VIII, 218 ff, (1954)).

Als Beispiele seien genannt:

Aldehyde:

- 15 Benzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Methoxybenzaldehyd, 2-Isopropoxybenzaldehyd, 3-Butoxybenzaldehyd, 3,4-Dioxymethylenbenzaldehyd, 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Chlor/  
 Brom/Jod/Fluorbenzaldehyd, 2,4- oder 2,6-Dichlorbenzaldehyd, 2,4-Dimethylbenzaldehyd, 3,5-Diisopropyl-4-methoxybenzaldehyd,  
 20 2-, 3- oder 4-Nitrobenzaldehyd, 2,4- oder 2,6-Dinitrobenzaldehyd, 2-Nitro-6-brombenzaldehyd, 2-Nitro-3-methoxy-6-chlorbenzaldehyd, 2-Nitro-4-chlorbenzaldehyd, 2-Nitro-4-methoxybenzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Trifluormethylbenzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Dimethylaminobenzaldehyd, 4-Dibutylaminobenzaldehyd,  
 25 4-Acetaminobenzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Cyanbenzaldehyd, 2-Nitro-4-cyanbenzaldehyd, 3-Chlor-4-cyanbenzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Methylmercaptobenzaldehyd, 2-Methylmercapto-5-nitrobenzaldehyd, 2-Butylmercaptobenzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Methylsulfinylbenzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Methylsulfonylbenzaldehyd,  
 30 Benzaldehyd-2-carbonsäureäthylester, Benzaldehyd-

- 12 -

3-carbonsäureisopropylester, Benzaldehyd-4-carbonsäurebutylester, 3-Nitrobenzaldehyd-4-carbonsäureäthylester, Zimt-  
 aldehyd, Hydrozimtaldehyd, Formylcyclohexan, 1-Formylcyclo-  
 hexan-3, 1-Formyl-cyclohexin-1,3, 1-Formyl-cyclopenten-3,  
 5 *N*-, *B*- oder *P*-Pyridinaldehyd, 6-Methylpyridin-2-aldehyd,  
 Furan-2-aldehyd, Thiophen-2-aldehyd und Pyrrol-2-aldehyd,  
 N-Methylpyrrol-2-aldehyd, N-Methylpyrrol-2-aldehyd, 2-, 3-  
 oder 4-Azidobenzaldehyd, Pyrimidin-4-aldehyd, 5-Nitro-6-  
 methylpyridin-2-aldehyd, 1- oder 2-Naphthaldehyd, 5-Brom-1-  
 10 naphthaldehyd, Chinolin-2-aldehyd, 7-Methoxy-chinolin-4-  
 aldehyd, Isochinolin-1-aldehyd, 3- oder 4-Hydroxybenzaldehyd.

Als Verdünnungsmittel kommen bei den Verfahrensvarianten a)  
 bis e) Wasser und alle inerten organischen Lösungsmittel  
 in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise Alkohole, z.B. niede-  
 15 re Alkylalkohole mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,  
 wie Äthanol, Methanol, Isopropanol, Äther, z.B. niedere Di-  
 alkyläther (vorzugsweise 3 bis 5 Kohlenstoffatome), wie Di-  
 äthyläther oder Ringäther wie Tetrahydrofuran, Dioxan, nie-  
 dere aliphatische Carbonsäuren (vorzugsweise 2 bis 5 Kohlen-  
 20 stoffatome), wie Essigsäure, Propionsäure, niedere Dialkyl-  
 formamide (vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome je Alkyl-  
 gruppe), wie Dimethylformamid, niedere Alkylnitrile (vorzugs-  
 weise 2 bis 4 Kohlenstoffatome), wie Acetonitril, Dimethyl-  
 sulfoxid, flüssige heteroaromatische Basen wie Pyridin, so-  
 25 wie Gemische dieser Lösungsmittel einschließlich Wasser un-  
 tereinander.

Die Reaktionstemperaturen können bei den Verfahrensvarianten  
 a) bis e) in einem größeren Bereich variiert werden. Im all-  
 gemeinen arbeitet man zwischen etwa 20 und etwa 150°C, vor-

zugsweise zwischen 50 und 100°C, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei  
5 Normaldruck.

Bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahrensvarianten a) bis e) werden die an der Reaktion beteiligten Ausgangsstoffe vorzugsweise jeweils etwa in molaren Mengen eingesetzt. Das verwendete Amin bzw. dessen Salz wird zweckmäßig im Überschuß von 1 bis 2 Mol zugegeben. Die Molverhältnisse können  
10 über einen weiten Bereich variiert werden ohne, daß das Ergebnis nachteilig beeinflußt wird.

Als Wirkstoffe seien zusätzlich zu den in den Beispielen beschriebenen Verbindungen im einzelnen genannt:

15 N-(Isopropoxyphenyl)-2-Äthyl-6-propyl-4-(3-Nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäureäthylester-5-carbonsäurepropylester

N-(3-Butoxy-4-chlorphenyl)-2,6-dipropyl-4-(8-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediallylester

20 N-(2-Carbpropoxyisopropoxyphenyl-2,6-dibutoyl-4-(2-Nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäurebutylester-5-carbonsäurepropargylester

N- 3-( $\beta$ -Isopropylamino-8-hydroxypropoxyphenyl)-2,6-dimethoxymethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-dipropylester.  
25

Die neuen Verbindungen sind als Arzneimittel, insbesondere als gefäß- und kreislaufbeeinflussende Wirkstoffe verwendbar.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben ein breites und vielseitiges pharmakologisches Wirkungsspektrum.

Im einzelnen weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen folgende Hauptwirkungen auf:

- 10 1) Die neuen Verbindungen bewirken bei parenteraler, oraler und perlingualer Gabe eine deutliche und langanhaltende Erweiterung der Coronargefäße.

Diese Wirkung auf die Coronargefäße wird durch einen gleichzeitigen Nitrit-ähnlichen herzentlastenden Effekt verstärkt. Sie beeinflussen bzw. verändern den Herstoffwechsel im Sinne einer Energieersparnis.

- 15 2) Die neuen Verbindungen senken den Blutdruck von normotonen und hypertonen Tieren und können somit als anti-hypertensive Mittel verwendet werden.

- 20 3) Die Erregbarkeit des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems innerhalb des Herzens wird herabgesetzt, so daß eine in therapeutischen Dosen nachweisbare Antiflimmerwirkung resultiert.

- 4) Der Tonus der glatten Muskulatur der Gefäße wird unter der Wirkung der Verbindungen stark vermindert. Diese

- 25 -

gefäßspasmolytische Wirkung kann im gesamten Gefäßsystem stattfinden oder sich mehr oder weniger isoliert in umschriebenen Gefäßgebieten (wie z.B. dem Zentralnervensystem) manifestieren.

- 5 5) Die Verbindungen haben stark muskulär-spasmolytische Wirkungen, die an der glatten Muskulatur des Magens, Darmtraktes, des Urogenitaltraktes und des Respirationssystems deutlich werden.
- 10 6) Die Verbindungen beeinflussen den Cholesterin- bzw. Lipidspiegel des Blutes.
- 7) Die Verbindungen senken die Herzfrequenz.

Die neuen Verbindungen sind demnach zur Vorbeugung, Besserung oder Heilung von Erkrankungen geeignet, bei denen insbesondere die oben angegebenen Effekte erwünscht sind.

- 15 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder deren Salze enthalten oder die aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel I und/oder deren Salzen bestehen sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.
- 20

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten, Dies bedeutet, daß die Zubereitungen in Form einzelner Teile z.B. Tabletten, Dra-

ges, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entspricht. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen genannt.

Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumbicarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin, und (f) Resorptionsbeschleuniger, z.B. quaternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin, und Bentonit, und (i) Gleit-

mittel, z.B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyäthylenglykole oder Gemische der unter (a) - (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthalten-  
den Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammen-  
gesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevor-  
zugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes, gegebe-  
nenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B.  
10 Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffen auch in mikro-  
verkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die  
15 üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe  
enthalten, z.B. Polyäthylenglykole, Fette, z.B. Kakaofett  
und höhere Ester (z.B. C<sub>14</sub>-Alkohol mit C<sub>16</sub>-Fettsäure) oder  
Gemische dieser Stoffe.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstof-  
20 fen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsver-  
mittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Äthylalkohol, Isopro-  
pylalkohol, Äthylcarbonat, Äthylacetat, Benzylalkohol, Ben-  
zylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylforma-  
mid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl,  
25 Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal,  
Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyäthylenglykole und Fettsäure-  
ester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

- Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die
- 5 üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Äthylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. Äthoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyäthylensorbit- und -sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummeta-
- 10 ser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z.B. Saccharin enthalten.

- 15 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gewichtsprozent der Gesamt-
- 20 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer Verbindungen der Formel I und/oder deren Salzen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

- Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten
- 25 Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Zur vorliegenden Erfindung gehört auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder deren Salzen sowie von pharmazeutischen Zubereitungen, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder deren Salze enthalten, in  
5 der Human- und Veterinärmedizin zur Verhütung, Besserung und/oder Heilung der oben angeführten Erkrankungen.

Die Wirkstoffe oder die pharmazeutischen Zubereitungen können vorzugsweise oral, parenteral und/oder rectal, vorzugsweise oral und parenteral, insbesondere perlingual und intravenös appliziert werden.  
10

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei parenteraler (intravenöser) Applikation in Mengen von etwa 0,005 bis etwa 10, vorzugsweise von 0,02 bis 5 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden und bei  
15 oraler Applikation in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 50, vorzugsweise 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe, vorzugsweise in Mengen von etwa 0,002  
20 bis etwa 5, insbesondere 0,01 bis 1 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objektes, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und  
25 der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Mengen Wirkstoff auszukommen, während

- 30 -

in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

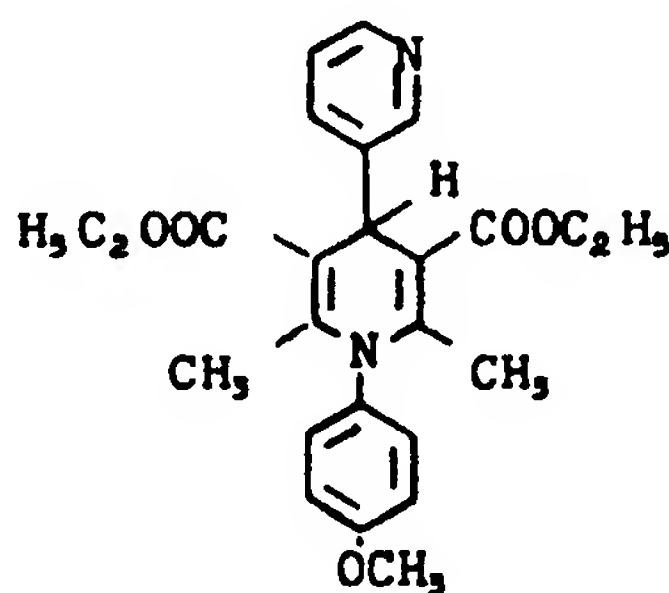
5

Die Herstellung der neuen Verbindung soll anhand der vorliegenden Ausführungsbeispiele exemplarisch erläutert werden.

- 31 -

Beispiel 1

N-(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-( $\beta$ -pyridyl)-1,4-dihydro-  
pyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



- 5 Man erhitzt 21,4 g Pyridin-3-aldehyd, 52 ccm Acetessigsäure-  
äthylester und 24,6 g p-Anisidin in 50 ccm Aethanol über  
Nacht zum Sieden, kühlt und erhält in 60%iger Ausbeute hell-  
gelbe Kristalle vom Fp. 148-150°C.

Auf gleiche Weise wurden dargestellt :

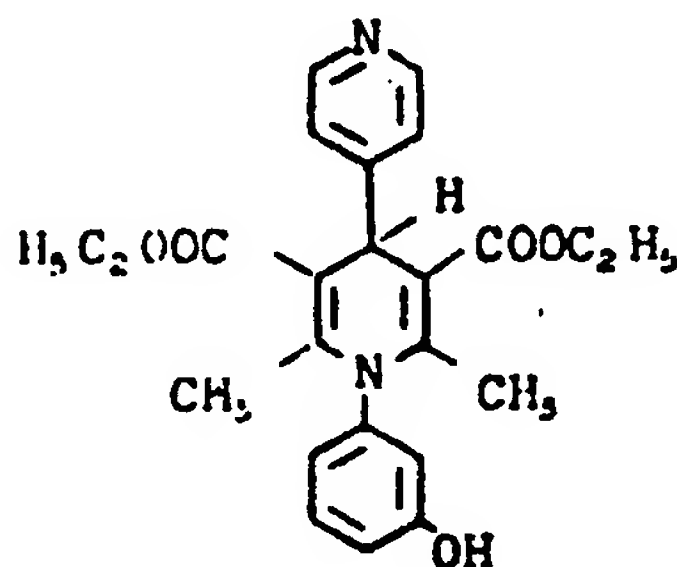
- 10 a) N-(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-( $\gamma$ -pyridyl)-1,4-  
dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
hellgraue Kristalle vom Fp. 120°C, Ausbeute: 50 %
- b) N-(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-( $\alpha$ -pyridyl)-1,4-di-  
hydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
15 hellbraune Kristalle vom Fp. 134°C, Ausbeute: 55 %.
- c) N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-( $\beta$ -pyridyl)-1,4-dihydro-  
pyridin-3,5-dicarbonsäurediallylester  
weisse Kristalle vom Fp. 145°C, Ausbeute : 45%.

- 32 -

- d) N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredi-( $\beta$ -methoxyäthylester)  
 hellgelbe Kristalle vom Fp. 122°C, Ausbeute: 75 %.

### Beispiel 2

- 5 N-(3'-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-( $\gamma$ -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



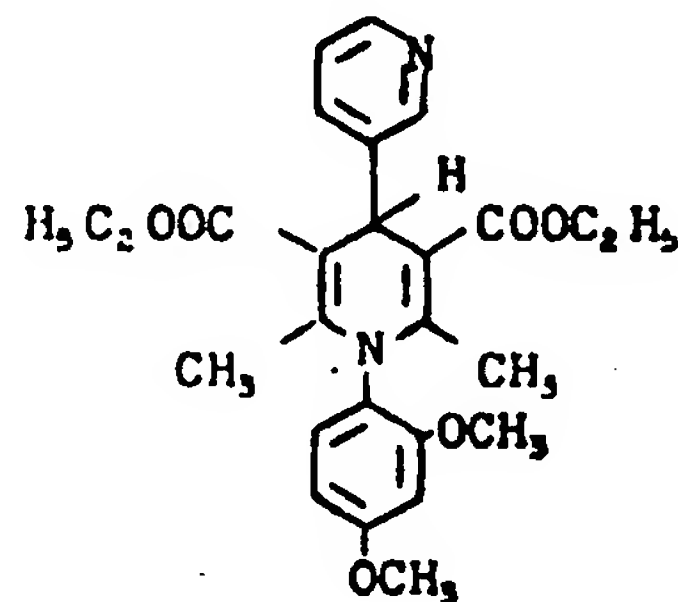
- 10 Man erhitzt 21 ccm Pyridin-4-aldehyd, 52 ccm Acetessigsäure-  
 äthylester und 21,8 g 3-Aminophenol in 80 ccm Äethanol  
 über Nacht am Rückfluss zum Sieden und erhält in 50%iger  
 Ausbeute Kristalle (beige) vom Fp. 166°C.

Auf gleiche Weise wurden erhalten

- 15 a) N-(2'-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-( $\gamma$ -pyridyl)-1,4-dihydro-  
 pyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
 Kristalle vom Fp. 197°C, Ausbeute : 35%.

Beispiel 3

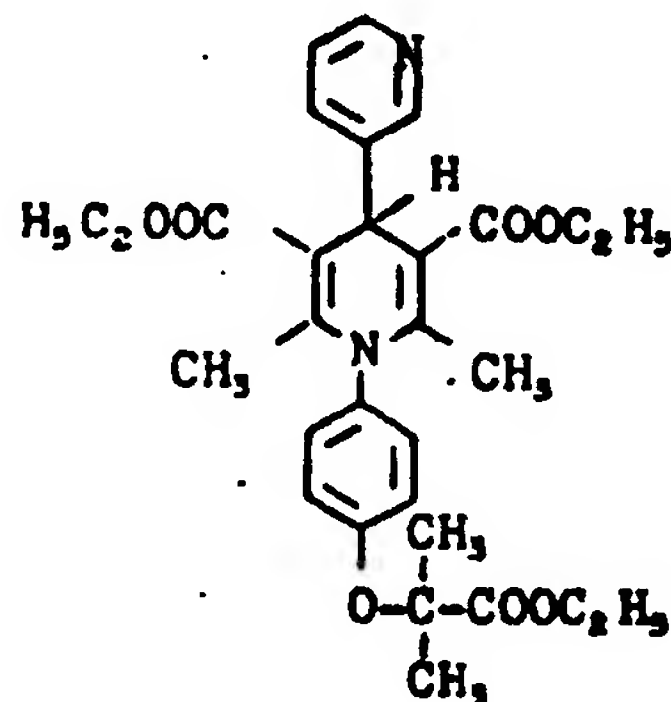
N-(2'-4'-dimethoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-( $\beta$ -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



- 5 Man erhitzt 10 ccm Pyridin-3-aldehyd, 26 ccm Acetessigsäure-äthylester und 15,3 g 4-Amino-1,3-dimethoxyanilin in 50 ccm Aethanol über Nacht zum Sieden und erhält nach dem Kühlen hellgraue Kristalle vom Fp. 119°C, Ausbeute : 55%.

Beispiel 4

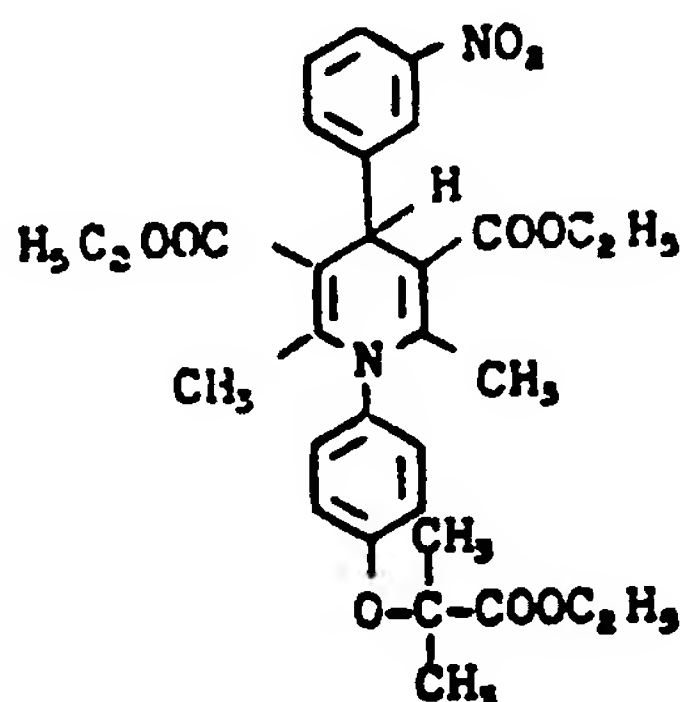
- 10 A) N-(4'-Carbäthoxyisopropoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-( $\beta$ -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



- 34 -

Man erhitzt die Lösung von 5,2 ccm Pyridin-3-aldehyd, 14 ccm Acetessigsäureäthylester und 11,2 g p-Carbäthoxyisopropoxyanilin in 40 ccm Alkohol 15-20 Stdn. zum Sieden, dampft i.V. ein und erhält aus Aether hellgraue Kristalle vom Fp. 106°C, Ausbeute : 25%.

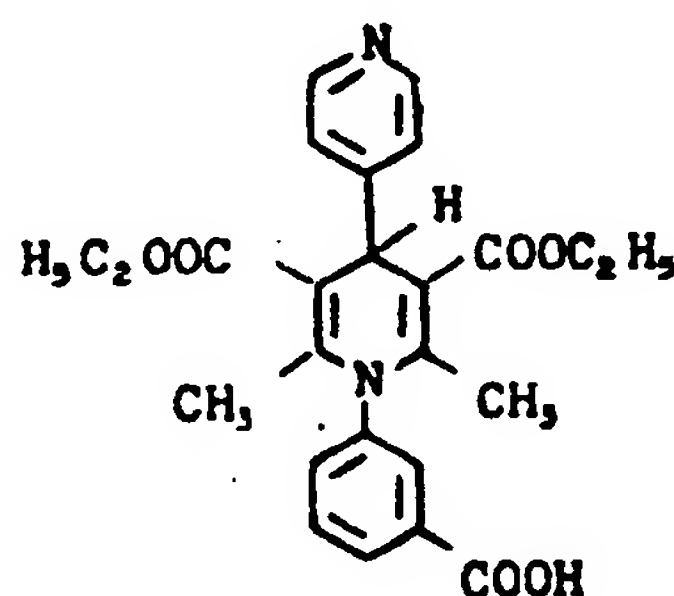
B) N-(4'-carbäthoxyisopropoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



In die Lösung von 1,1 g Natrium in 50 ccm Aethanol trägt man 21,0 g N-(4'-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester (Beispiel 8) und 9,5 g  $\alpha$ -Bromisobuttersäureester ein, erhitzt über Nacht zum Sieden, gibt in Wasser und nimmt das Reaktionsprodukt in Aether auf. Aus Aethanol hellgelbe Kristalle vom Fp. 119-120°C, Ausbeute : 60%.

Beispiel 5

N-(3'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(γ-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester



- 5 Man erhitzt 21 ccm Pyridin-4-aldehyd, 52 ccm Acetessigsäure-  
äthylester und 27,4 g 3-Aminobenzoessäure in 150 ccm Äthanol  
über Nacht zum Sieden und erhält in 55%iger Ausbeute hell-  
gelbe Kristalle vom Fp. 275°C.

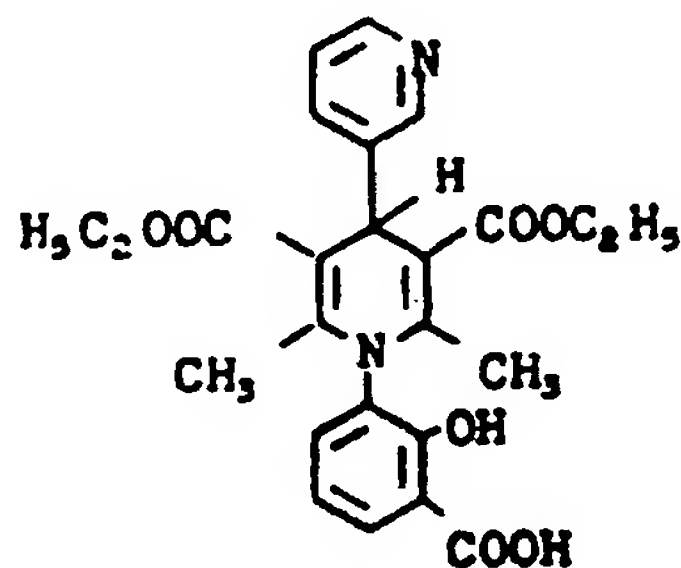
Auf gleiche Weise werden erhalten

- 10 a) N-(3-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β-pyridyl)-1,4-dihydro-  
pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester  
hellbeige Kristalle vom Fp. 236°C, Ausbeute : 60%.
- b) N-(3'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β-pyridyl)-1,4-  
dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester  
15 Kristalle (beige) vom Fp. 236-238°C, Ausbeute: 20 %.
- c) N-(3'-carboxy-4'-chlorphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β-pyridyl)-  
1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester  
Kristalle (beige) vom Fp. 248-250°C, Ausbeute: 55 %.

- d) N-(3'-carboxy)-2,6-dimethyl-4-(4'-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
hellgraue Kristalle vom Fp. 206°C, Ausbeute: 25 %.

#### Beispiel 6

- 5 N-(2'-hydroxy-3'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



- Die Lösung von 26 ccm Pyridin-3-aldehyd, 38,2 g 3-Amino-2-hydroxybenzoesäure und 65 ccm Acetessigsäureäthylester in  
10 100 ccm Aethanol wird über Nacht zum Sieden erhitzt und  
anschliessend der Niederschlag heiss abgesaugt.  
Kristalle (beige) vom Fp. 244°C, Ausbeute : 78%.

Auf gleiche Weise werden erhalten

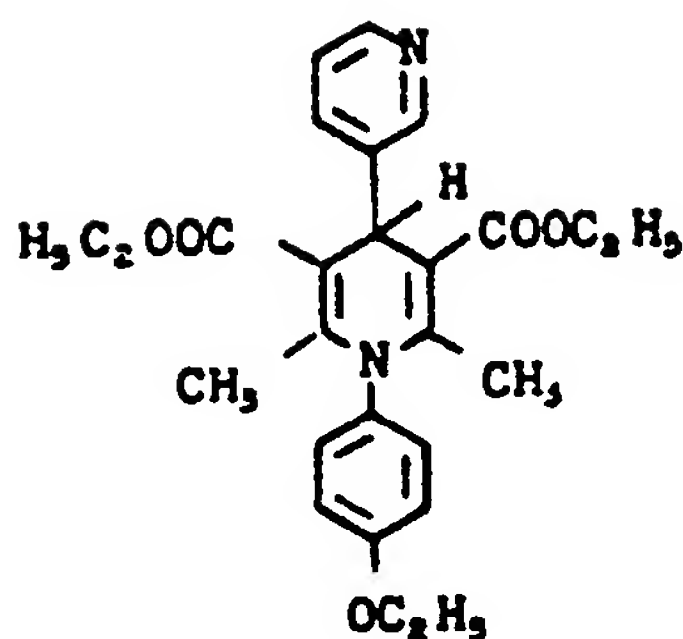
- 15 a) N-(2'-hydroxy-3'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(γ-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
goldgelbe Kristalle vom Fp. 236-238°C, Ausbeute: 80 %.

- b) N-(2'-hydroxy-3'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester goldgelbe Kristalle vom Fp. 236-238°C, Ausbeute: 80 %.
- 5 c) N-(3'-carboxy-4'-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(γ-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester Kristalle (oliv) vom Fp. 256°C, Ausbeute: 75 %.
- d) N-(3'-carboxy-4'-hydroxy-6-methylphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester Kristalle (beige) vom Fp. 206°C, Ausbeute: 80 %.
- 10 e) N-(2'-hydroxy-3'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(γ-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester hellbraune Kristalle vom Fp. 245°C.
- f) N-(3'-carboxy-4'-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester
- 15 hellgraue Kristalle vom Fp. 245-247°C, Ausbeute: 90 %.

#### Beispiel 7

N-(4'-äthoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester

- 36 -



Die Lösung von 10 ccm Pyridin-3-aldehyd, 26 ccm Acetessigsäureäthylester und 13,7 g p-Phenetidin in 50 ccm Aethanol wird über Nacht zum Sieden erhitzt und anschliessend gekühlt.  
 5 Weisse Kristalle vom Fp. 124°C, Ausbeute : 50%.

Auf gleiche Weise wurden erhalten

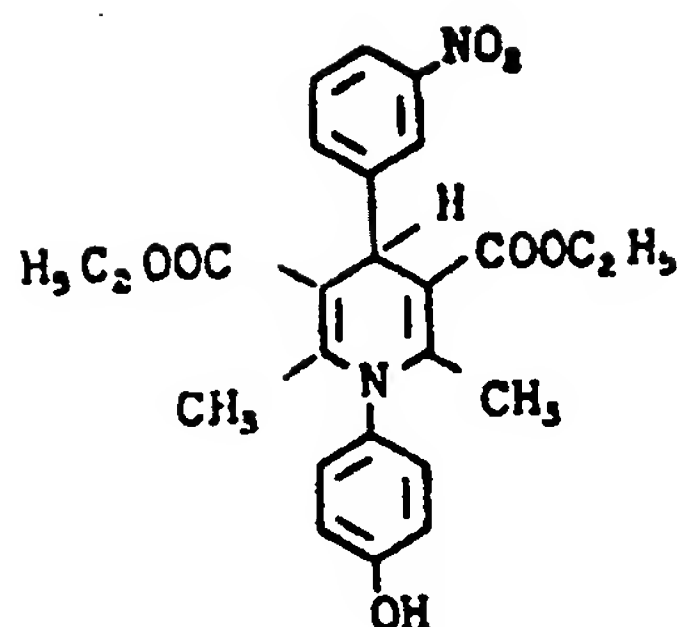
- a) N-(4'-äthoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(α-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, Fp. 106°C, beige Kristalle, Ausbeute : 20%.
- 10 b) N-(4'-äthoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
Fp. 170°C, kanariengelbe Kristalle , Ausbeute: 70 %.
- c) N-(4'-Aethoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(2'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
15 gelbe Kristalle vom Fp. 142°C, Ausbeute: 40 %.
- d) N-(4'-Aethoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(2'-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
hellgelbe Kristalle vom Fp. 156-158°C, Ausbeute: 35 %.

- e) N-(4'-Aethoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester  
weiße Kristalle vom Fp. 138°C, Ausbeute: 60 %.
- f) N-(4'-Aethoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester  
Kristalle hellbeige vom Fp. 136°C, Ausbeute: 80 %.
- g) N-(4'-Aethoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredi-isopropylester  
hellgelbe Kristalle vom Fp. 168°C, Ausbeute: 55 %.
- 10 h) N-(4'-Aethoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuredimethylester-5-carbonsäuremethylester. Gelbe Kristalle vom Fp. 136°C, Ausbeute: 40 %.
- i) N-(4'-Aethoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester  
15 grüngelbe Kristalle vom Fp. 128°C, Ausbeute: 65 %.

#### Beispiel 8

N-(4'-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester

- 40 -



Nach 20 Stdn. Kochen einer Lösung von 75,5 g 3-Nitrobenzaldehyd, 55 g p-Aminophenol und 130 ccm Acetessigsäurediethylester in 200 ccm Aethanol und anschliessendem Kühlen erhält man in 65%iger Ausbeute gelbgrüne Kristalle vom Fp. 190°C.

Auf gleiche Weise wurden erhalten

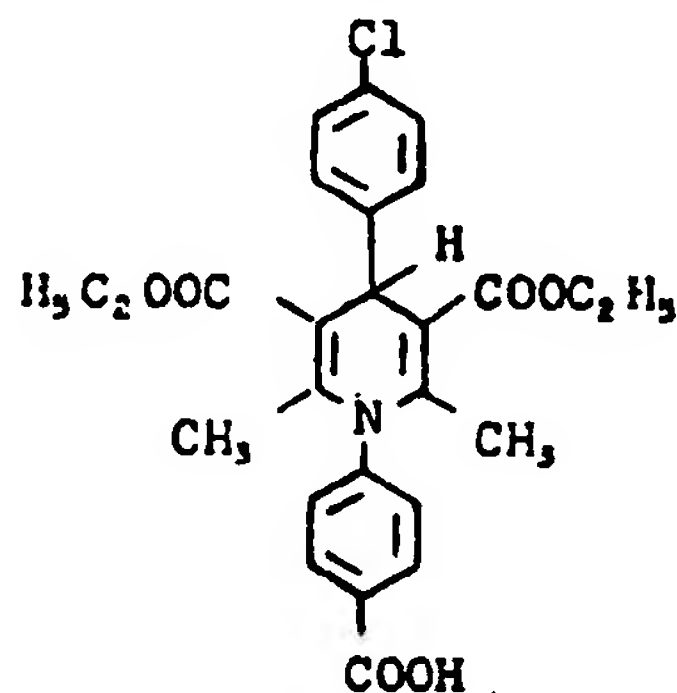
- a) N-(4'-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-(β-pyrididyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester  
Fp. 200°C, hellgelbe Kristalle, Ausbeute: 70 %.
- b) N-(4-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester  
hellgraue Kristalle vom Fp. 176°C, Ausbeute: 55 %.

- c) N-(2-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-( $\gamma$ -pyridyl)-1,4-dihydro-  
pyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
beige Kristalle vom Fp. 198-200°C, Ausbeute : 35%.
- 5 d) N-(4-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-chlorphenyl)-1,4-  
dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
hellgraue Kristalle vom Fp. 140-142°C, Ausbeute: 60 %
- e) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-( $\gamma$ -pyridyl)-1,4-  
dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
hellbraune Kristalle vom Fp. 240°C, Ausbeute: 75 %.
- 10 f) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitro-6'-chlor-  
phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
gelbe Kristalle vom Fp. 320°C, Ausbeute: 35 %.
- 15 g) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(2'-trifluormethyl-  
phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthyl-  
ester hellbeige Kristalle vom Fp. 184°C, Ausbeute: 30 %
- h) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-trifluormethyl-  
phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
hellgraue Kristalle vom Fp. 124-126°C, Ausbeute: 35 %.

- i) N-(2'-Hydroxy-5-chlorphenyl)-2,6-dimethyl-4-( $\beta$ -pyridyl)-  
1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
hellbraune Kristalle vom Fp. 219-220°C, Ausbeute: 50 %.
- 5 j) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(2'-nitrophenyl)-1,4-  
dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
hellgelbe Kristalle vom Fp. 204-206°C, Ausbeute: 45 %.
- k) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-trifluormethyl-  
phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
hellgraue Kristalle vom Fp. 195°C.
- 10 l) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-trifluormethyl-  
phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediisopropylester  
hellbraune Kristalle vom Fp. 165°C, Ausbeute: 35 %.
- 15 m) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-4'-5'-trimethoxy-  
phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
hellbraune Kristalle vom Fp. 170-172°C, Ausbeute: 45 %.
- n) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(2'-4'-dichlorphenyl)-  
1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
Kristalle (beige) vom Fp. 196°C, Ausbeute: 25 %.

Beispiel 9

N-(4'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



- 5 Man erhitzt 28,1 g 4-Chlorbentaldehyd, 52 ccm Acetessigsäure-äthylester und 27,4 g p-Aminobenzoesäure in 180 ccm Aethanol über Nacht zum Sieden, kühlt und erhält in 30%iger Ausbeute hellgelbe Kristalle vom Fp. 215°C.

Auf gleiche Art werden erhalten

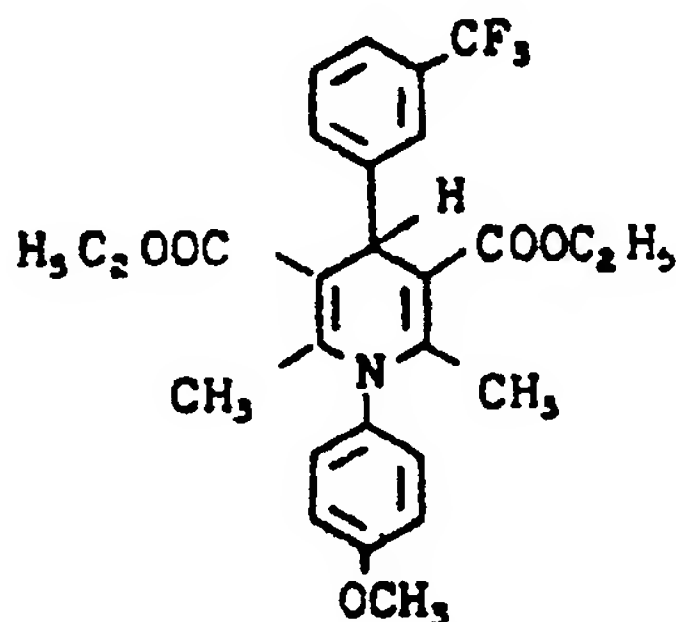
- 10 a) N-(4'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
hellgelbe Kristalle vom Fp. 248°C, Ausbeute: 50 %.

- b) N-(4'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
15 hellgelbe Kristalle vom Fp. 216°C, Ausbeute: 40 %.

- c) N-(4'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-( $\beta$ -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
 Kristalle (hellbeige) vom Fp. 245°C, Ausbeute: 40 %.

#### Beispiel 10

- 5 N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-trifluormethyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



- Man erhitzt 17,4 g m-Trifluormethylbenzaldehyd, 42 ccm Acet-  
 essigsäureäthylester und 12,3 g p-Anisidin in 40 ccm Aethanol  
 10 zum Sieden über Nacht, kühlt und erhält hellgelbe Kristalle  
 vom Fp. 121-122°C, Ausbeute : 45%.

- a) Auf gleiche Weise wird mit 17,4 g o-Trifluormethylbenz-  
 aldehyd der N-(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(2'-  
 trifluormethyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbon-  
 15 säurediäthylester vom Fp. 164-166°C in hellgelben  
 Kristallen und 30%iger Ausbeute erhalten.

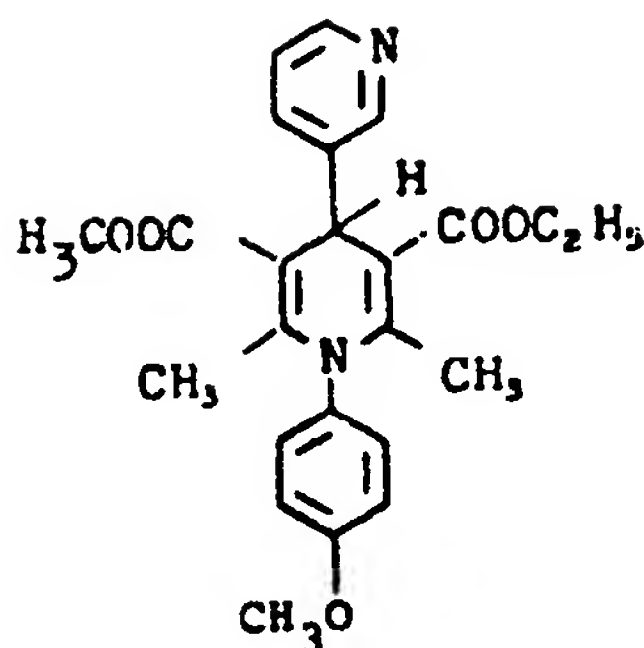
- b) N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-  
 1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
 Fp. 138-140°C, gelbe Kristalle, Ausbeute: 50 %.

- 45 -

- c) N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-  
1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
hellgelbe Kristalle vom Fp. 130°C, Ausbeute: 75 %.
- d) N-(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitro-6'-chlor-  
phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
gelbe Kristalle vom Fp. 160°C, Ausbeute: 55 %.
- e) N-(3'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-  
dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
Kristalle vom Fp. 136-138°C (hellbeige), Ausbeute: 50 %.
- f) N-(2'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-  
dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
ockergelbe Kristalle vom Fp. 122°C, Ausbeute: 70 %.
- g) N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-thienyl-1,4-dihydro-  
pyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
gelbbraune Kristalle vom Fp. 106-108°C, Ausbeute :  
70%.

Beispiel 11

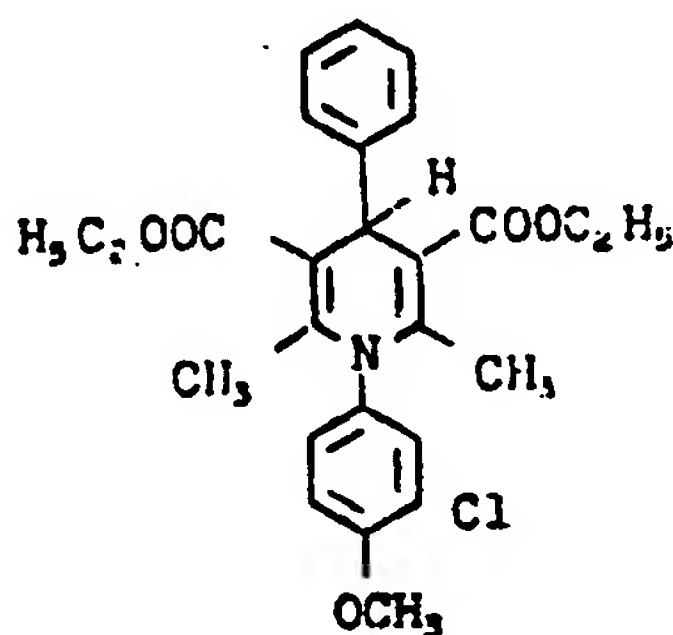
N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-( $\beta$ -pyridyl)-1,4-dihydro-  
pyridin-3-carbonsäureäthyl-5-carbonsäuremethylester



- 5 Man erhitzt die Lösung von 10,2 ccm Pyridin-3-aldehyd, 13 ccm Acetessigsäuremethylester und 23,5 g  $\beta$ -Anisodino-crotonsäure-methylester (Fp. 45°C) in 80 ccm Aethanol über Nacht am Rückfluss und erhält nach dem Kühlen hellgelbe Kristalle vom Fp. 156°C, Ausbeute 70%.

### Beispiel 12

N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



Nach 24 Stdn. erhitzen einer Lösung von 20 ccm Benzaldehyd, 52 ccm Acetessigsäureäthylester und 31,4 g 2-Chlor-4-amino-anisol in 50 ccm Aethanol am Rückfluss werden nach dem Kühlen weisse Kristalle vom Fp. 152°C in 35%iger Ausbeute erhalten.

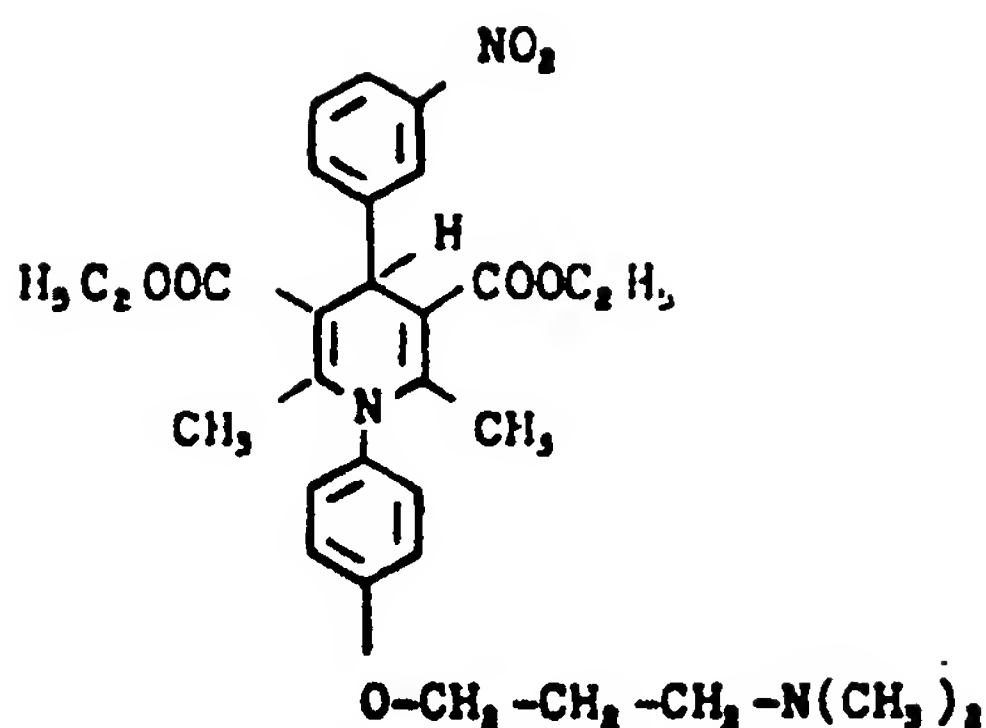
5 Auf gleiche Weise wurden erhalten

- a) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, hellgelbe Kristalle vom Fp. 166°C, Ausbeute: 50 %.
- 10 b) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, gelbe Kristalle vom Fp. 141°C, Ausbeute : 45%.
- c) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitro-6-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, ockergelbe Kristalle vom Fp. 173-175°C, Ausbeute : 48%.
- 15 d) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(γ-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, weisse Kristalle vom Fp. 176°C, Ausbeute : 40%.
- e) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(2'-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, hellgelbe Kristalle vom Fp. 150°C, Ausbeute : 25%.
- 20 f) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, Kristalle (hellbeige) vom Fp. 158°C, Ausbeute : 40%.

- g) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, hellgelbe Kristalle vom Fp. 154°C, Ausbeute : 30 %.
- 5 h) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(2'-4'-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, hellgelbe Kristalle vom Fp. 178°C, Ausbeute : 35%.
- 10 i) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-4'-5'-trimethoxyphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, Kristalle (hellbeige) vom Fp. 179°C, Ausbeute : 30%.
- 15 j) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitro-4'-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, gelbe Kristalle vom Fp. 128°C, Ausbeute : 40%.
- k) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, gelbe Kristalle vom Fp. 146°C, Ausbeute : 40%.

Beispiel 13

- 20 N-[ $\gamma$ -(2,6-dimethyl-amino-propoxy)-phenyl]-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



Man gibt zu der warmen Lösung von 46,7 g N-(4'-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester

- 5 in 150 ccm Aethanol die Lösung von 2,3 g Natrium in 100 ccm Aethanol und tropft unter Sieden langsam 16 ccm  $\gamma$ -Dimethylaminopropylchlorid ein. Nach 5 Stdn. wird heiss abgesaugt und i.V. eingedampft.

10 Aus Ligroin Kristalle (beige) vom Fp. 116-118°C, Ausbeute : 80%.

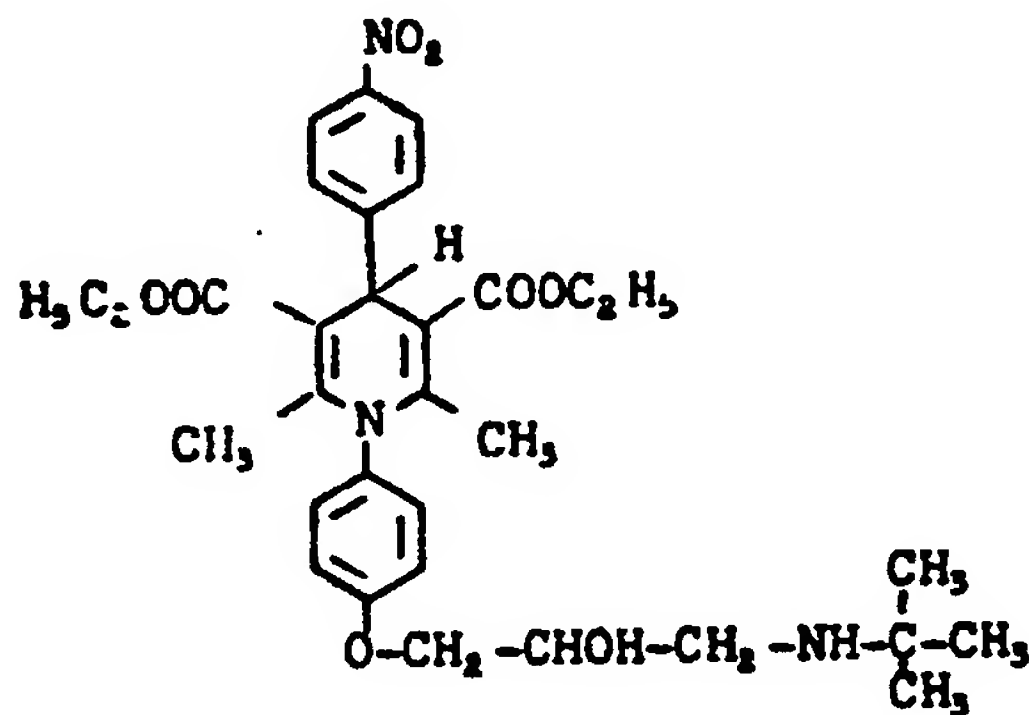
Auf gleiche Weise wurden erhalten

- 15 a) N-4'-( $\beta$ -dimethylaminomethyl)-phenyl-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, Kristalle (hellbeige) vom Fp. 88-90°C, Ausbeute : 95%.

- b) N-4'-( $\beta$ -dimethylaminomethyl)-phenyl-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, hellgelbe Kristalle (HCl-Salz) Fp. 198°C, Ausbeute: 95 %.

Beispiel 14

N-4-( $\gamma$ -tert.-butylpylamino- $\beta$ -hydroxy-propoxy)-phenyl-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbon-säurediäthylester



10

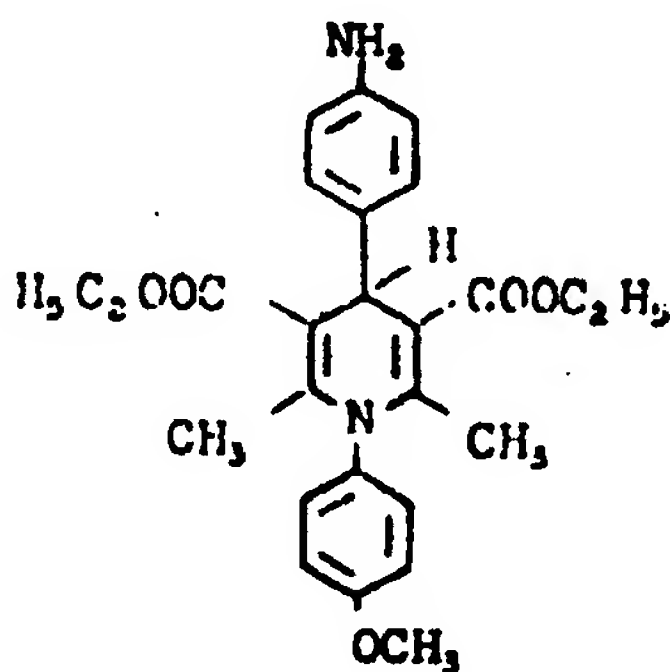
Man erhitzt 10 g N-[4-( $\beta$ , $\gamma$ -oxidopropoxy)-phenyl]-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester (Fp. 165°C) und 4,5 ccm tert. Butylamin in 100 ccm Aethanol über Nacht zum Sieden, engt i.V. ein, versetzt mit Aether und fällt mit ätherischer Salzsäure. Kristalle (beige) vom Fp. 224°C (HCl-Salz), Ausbeute : 70%.

Auf gleiche Weise wurden dargestellt

- a) N-[4-(γ-isopropylamino-β-hydroxy-propoxy)-phenyl]-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, Kristalle (beige) vom Fp. 158-160°C (HCl-Salz), Ausbeute: 65 %.
- 5 b) N-[4-(γ-isopropylamino-β-hydroxy-propoxy)-phenyl]-2,6-dimethyl-4-(4'-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, hellgraue Kristalle vom Fp. 180-182°C (HCl-Salz), Ausbeute: 75 %.

Beispiel 15

- 10 N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-aminophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester

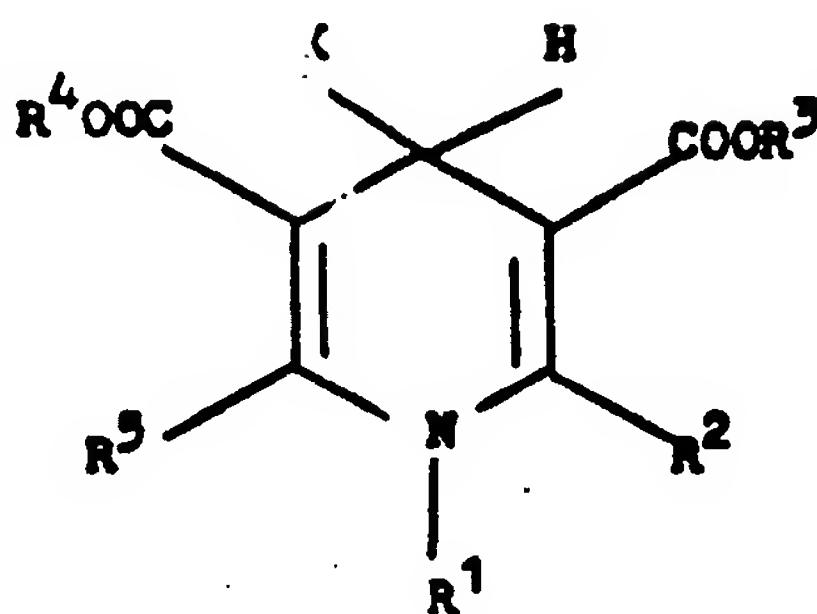


- 15 120 g N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester (Fp. 140°C, Beispiel 9) werden in 1 Liter Äthanol in einem Hochdruck-Rührautoklaven in Gegenwart von 10 g Raney-Ni reduziert. Nach dem Aufarbeiten erhält man weisse Kristalle vom Fp. 130°C in 85 %iger Ausbeute.

- 5 a) Auf gleiche Weise wurden aus dem N-(4'-methoxyphenyl)-  
2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-  
3,5-dicarbonsäurediäthylester (Fp. 130°C, Beispiel 9)  
der N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-aminophenyl)-  
1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester  
in 70 %iger Ausbeute in Kristallen (beige) vom Fp. 170°C  
und aus dem
- 10 b) N-(4'-Methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-  
dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredi-isopropylester  
der N-(4'-Methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-  
aminophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredi-  
isopropylester in weissen Kristallen vom Fp. 148°C  
in 80%iger Ausbeute erhalten.

Patentansprüche

1) 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine der allgemeiner Formel (I)



in welcher

- 5      $R^1$      für einen Arylrest steht, der gegebenenfalls durch  
          1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten  
          aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Carboxy, Trifluor-  
          methyl, Nitro, Cyano, Alkyl, Alkoxy oder den Rest  
           $SO_n-R'$ , wobei n für 0, 1 oder 2 steht und  $R'$  gegebe-  
 10     nenfalls substituiertes Alkyl bedeutet, substituiert  
          ist, wobei die Alkyl- und Alkoxyreste gegebenenfalls  
          substituiert sind und/oder in der Kette durch Sauer-  
          stoff, Stickstoff oder eine COO-Gruppierung unterbro-  
          chen sind,
- 15      $R^2$  und  $R^5$  für gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Alkoxy-  
          alkyl stehen,

$R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und jeweils für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkinyl stehen, wobei die Alkyl- und Alkenyl-Reste gegebenenfalls durch Sauerstoff oder Stickstoff in der Kette unterbrochen sind, und

5

x für einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest steht oder für einen Arylrest steht, der gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Phenyl, Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Acyloxy, Acylamino, Monoalkylamino, Di-alkylamino und  $SO_n$ -Alkyl substituiert ist, wobei n 0, 1 oder 2 bedeutet

10

oder

15

für gegebenenfalls substituiertes Aralkyl, Styryl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl, Thienyl oder Pyrrol steht

sowie ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze.

2) Verfahren zur Herstellung von 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridinen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß man

20

a)  $\beta$ -Ketocarbonsäureester der Formel II



in welcher

$R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Aminen oder Formel III



in welcher

$\text{R}^1$  die oben angegebene Bedeutung hat

5

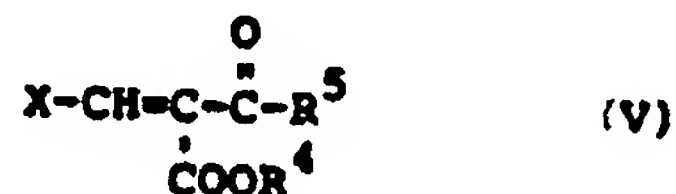
oder deren Salzen gegebenenfalls nach Isolierung der hierbei entstehenden Enamine der Formel IV



in welcher

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,  
mit Yliden-Derivaten der Formel V

10



in welcher

$\text{X}$ ,  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

15

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C umgesetzt,

oder

b)  $\beta$ -Ketocarbonsäureester der Formel VI



- 56 -

in welcher

$R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,  
mit Aminen der Formel III



5

in welcher

$R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat  
oder deren Salzen gegebenenfalls nach Isolierung der hier-  
bei entstehenden Enamine der Formel VII



10

in welcher

$R^1$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung besit-  
zen,

mit Yliden-Derivaten der Formel VIII



15

in welcher

$R^2$ ,  $R^3$  und  $X$  die oben angegebene Bedeutung  
besitzen,

- 57 -

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C umgesetzt,

oder

5 c)  $\beta$ -Ketocarbonsäureester der Formel VI



in welcher

$R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzen, und Enamine der Formel IV

10



in welcher

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Aldehyden der Formel IX



- 53 -

in welcher

X die oben angegebene Bedeutung hat,  
gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen  
Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C  
umsetzt.

oder

d)  $\beta$ -Ketocarbonsäureester der Formel II



in welcher

10  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Enamine der Formel VII



in welcher

$R^1$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

15 mit Aldehyden der Formel IX



- 59 -

in welcher

X die oben angegebene Bedeutung besitzt, gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C umgesetzt,

oder

e) falls  $R^2$  mit  $R^3$  und  $R^3$  mit  $R^4$  identisch sind, zwei Teile  $\beta$ -Ketocarbonsäureester der Formel VI



in welcher

$R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Teil Amin der Formel III



in welcher

$R^1$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, oder dessen Salz mit einem Teil Aldehyd der Formel IX



in welcher

X die oben angegebene Bedeutung besitzt,

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C umgesetzt.

- 5 1) 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine gemäß der Formel (I) in Anspruch 1, in welcher
- 10  $R^1$  für einen Phenylrest, der durch 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Carboxy, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Alkylmercapto, Alkylaminoalkyl und Dialkylaminoalkyl substituiert ist,
- 15 steht, wobei die vorgenannten Alkyl- und Alkoxygruppen je 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und gegebenenfalls noch durch ein Sauerstoffatom in der Kette oder in der Anknüpfungsstelle zum Phenylring unterbrochen sind,
- $R^2$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen, wobei die Alkylkette gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist,
- 20  $R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und für Alkyl, Alkenyl oder Alkinyl mit bis zu 6, insbesondere mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, wobei die Alkyl- und Alkenylketten gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom in der Kette unterbrochen sind und
- 25 X für einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht oder für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten aus der Gruppe Nitro, Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, Trifluormethyl, Amino,

- 61 -

- Alkylamino, Dialkylamino, Alkylalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkylmercapto, Alkenyl und Alkinyl substituiert ist, wobei die genannten Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl- und Alkinyl-Reste jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatome enthalten
- 5 oder  
für einen gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Alkoxy oder Alkyl mit je 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituierten Pyridylrest, Thienylrest, Naphthylrest oder Chinolylrest.
- 10 4) Arzneimittel enthaltend mindestens ein 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridin gemäß Anspruch 1.
- 5) Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine gemäß Anspruch 1 gegebenenfalls unter Zusatz von inerten pharmazeutisch unbedenklichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine
- 15 geeignete Applikationsform überführt.
- 6) Verwendung von 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridinen gemäß Anspruch 1 bei der Bekämpfung von Erkrankungen.
- 20 7) Verfahren zur Behandlung von Kreislauferkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine gemäß Anspruch 1 Menschen oder Tieren im Bedarfsfall appliziert.



Europäisches  
Patentamt

EUROPEAN SEARCH REPORT

Rechercheur  
SP 98 10 1031

EUROPEAN SEARCH REPORT		Rechercheur SP 98 10 1031	
Rechercheur SP 98 10 1031		Rechercheur SP 98 10 1031	
JOURNAL OF MEDICINE, 1984, 2, 4- 1, 2, 4-7 FARMACIA S.p.A. - Milano - Type D, 1984, 1, 2, 4-7 potentive enter		1, 2, 4-7	
Seite 959, Beispiele 44, 47; Seite 962; Seite 964, rechte Spalte, Absatz 5 *		1, 2, 4-7	
- A - 2 616 995 (BAYER)		1, 2, 4-7	
* Patentansprüche *		1, 2, 4-7	
- A - 2 616 991 (BAYER)		1, 2, 4-7	
* Patentansprüche *		1, 2, 4-7	
- A - 2 658 804 (BAYER)		1, 2, 4-7	
* Patentansprüche; Seiten 7-9 *		1, 2, 4-7	
Kategorie der Genannten Dokumente		Kategorie der Genannten Dokumente	
X: von besonderer Bedeutung		X: von besonderer Bedeutung	
A: technologischer Hintergrund		A: technologischer Hintergrund	
O: nichtschriftliche Offenbarung		O: nichtschriftliche Offenbarung	
P: Zwischenanmeldung		P: Zwischenanmeldung	
T: der Erfindung zugrunde liegende Theorie oder Grundsätze		T: der Erfindung zugrunde liegende Theorie oder Grundsätze	
E: kollidierende Anmeldung		E: kollidierende Anmeldung	
D: in der Anmeldung angeführtes Dokument		D: in der Anmeldung angeführtes Dokument	
C: aus andern Gründen angeführtes Dokument		C: aus andern Gründen angeführtes Dokument	
M: Mitglied der gleichen Patent familie, übereinstimmendes Dokument		M: Mitglied der gleichen Patent familie, übereinstimmendes Dokument	
Abhängige Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt		Abhängige Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt	
D. n. Haag		12-02-1979	
Prüfer		NOTES	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☒ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**